

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re **BROADENING REISSUE** patent application of:  
FAOUR, J. et al.

Serial No.: N/A  
Filed: N/A

Group Art Unit: N/A  
Examiner: N/A

**Based Upon:**  
Patent No.: 6,004,582  
Issued: December 21, 1999  
Application Serial No.: 09/086,871  
Filed: May 29, 1998  
For: Multi-layered osmotic device

BOX REISSUE  
U.S. Patent and Trademark Office  
P.O. Box 2327  
Arlington, VA 22202

"EXPRESS MAIL" MAILING LABEL NUMBER ET 529723091 US

DATE OF DEPOSIT: DECEMBER 3, 2001.

I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 (as modified on 11/16/2001) on the date indicated above and is addressed to Box REISSUE, U.S. Patent and Trademark Office, P.O. Box 2327, Arlington, VA 22202.

RICK MATOS

(TYPED OR PRINTED NAME OF PERSON MAILING PAPER OR FEE)

(SIGNATURE OF PERSON MAILING PAPER OR FEE)

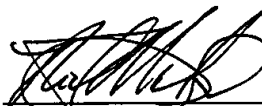
Sir:

SUBMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

Applicants hereby submit the attached certified copy of and true and complete English translation of the priority Argentine Patent Application Serial No. P97 01 02351 filed May 30, 1997. Also enclosed is a Statement of Accuracy of Translation stating that the enclosed English translation is a true and complete translation of the above-noted priority application.

Respectfully submitted,

Date: 12/3/01  
Innovar, L.L.C.  
P.O. Box 250647  
Plano, TX 75025-0647  
Ph. 972-747-7373  
Fax 972-747-7375

  
Rick Matos, Ph.D.  
Agent for Applicant  
Reg. No. 40,082  
Email: [innovarllc@mindspring.com](mailto:innovarllc@mindspring.com)

Jc715 U.S. PTO  
10/004772  
12/03/01

COPIA OFICIAL  
CONVENIO DE PARIS  
-Lisboa 1958-

REPUBLICA



ARGENTINA

1c715 U.S. PTO  
10/004772  
12/03/01

*Ministerio de Economía  
y Obras y Servicios Públicos  
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial*

## CERTIFICADO DE DEPOSITO

Acta N° P 97 01 02351

El Comisario de la Administración Nacional de Patentes, certifica que con  
fecha 30 de MAYO de 19 97 se presentó a nombre de JORGR EZEQUIEL MA-  
YORGA CON DOMICILIO EN BS.AS. REPÚBLICA ARGENTINA. CERTIFICANDO QUE SE HA TOMADO RAZON DE LA TRANSFERENCIA DE

LA PATENTE DE INVENCION, REALIZADA A FAVOR DE LABORATORIOS PHOENIX S.A. PRESENTADA CON FECHA 14/12/1999.

una solicitud de Patente de Invención relativa a UN COMPRIMIDO DISPENSADOR PARA EL SUMINIS-  
TRO CONTROLADO DE AGENTES ACTIVOS.

cuya descripción y dibujos adjuntos son copia fiel de la documentación depositada en el  
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

Se certifica que lo anexado a continuación en VEINTE fojas es copia fiel de los registros de la  
Administración Nacional de Patentes de la República Argentina de los documentos de la  
solicitud de Patentes de Invención precedentemente identificada.

A PEDIDO DEL SOLICITANTE Y DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN  
LA CONVENCION DE PARIS (LISBOA 1958), APROBADO POR LEY 17.011, EXPIDO LA  
PRESENTE CONSTANCIA DE DEPOSITO EN BUENOS AIRES, REPUBLICA ARGENTINA, a  
los VEINTIDOS días del mes de AGOSTO de 2001,-

  
DR. EDUARDO R. ARIAS  
SUBCOMISARIO  
Administración Nacional de Patentes



MEMORIA DESCRIPTIVA  
DE LA  
PATENTE DE INVENCION

SOBRE

**UN COMPRIMIDO DISPENSADOR PARA EL SUMINISTRO  
CONTROLADO DE AGENTES ACTIVOS**

SOLICITADA POR

**JORGE EZEQUIEL MAYORGA**

CON DOMICILIO EN

**SUIPACHA 961 PB OF. 5 - BUENOS AIRES**

**ARGENTINA**

**POR EL PLAZO DE 20 AÑOS**



La presente invención está referida a un comprimido dispensador para el suministro controlado de agentes activos a un medio fluido. Más particularmente el comprimido de la invención permite el suministro de un agente activo en forma inmediata seguido del suministro de un agente activo mediante un régimen controlado, continuo, con iniciación retardada.

La administración a un medio de agentes activos útiles tales como medicamentos, nutrientes, alimentos, pesticidas, herbicidas, germicidas, alguicidas, reactivos químicos, alimentos, etc., requiere en determinadas circunstancias que los mismos sean suministrados con regímenes controlados durante periodos prolongados de tiempo. Esta ventaja ha promovido la búsqueda de dispositivos que provean una descarga controlada del agente de interés. Los comprimidos o cápsulas con recubrimientos que se erosionan o disuelven lentamente en el medio, liberando gradualmente el agente encerrado en su interior constituyen los antecedentes más lejanos. Estos y otros medios o dispositivos de dispensación controlada son descriptos en la patente U.S. No. 3.845.770. Asimismo dicha patente y su equivalente patente Argentina No.199.301 describe un dispositivo osmótico constituido por una pared que rodea un depósito que contiene el agente activo. La pared tiene un pasaje u orificio pequeño que comunica el compartimiento que contiene al agente activo con el exterior del dispositivo administrador. La pared del dispositivo está constituida por un material semipermeable, permeable a un fluido externo e impermeable al agente activo.

Estos sistemas llamados osmóticos se revelan como muy eficaces para suministrar un agente activo soluble a un medio fluido exterior, el cual



atraviesa la pared semipermeable, siendo el régimen de flujo hacia el interior dependiente entre otras variables de la permeabilidad de la pared y del gradiente de presión osmótica a través de la pared. El aumento de la presión interna debido al ingreso continuo de fluido promueve la liberación continua de la solución fluido-agente activo a través de un estrecho pasaje dispuesto en la pared.

El dispositivo propuesto por la patente Argentina No. 234.493 incorpora a un dispositivo como el arriba descripto la posibilidad de incluir en la pared exterior un agente activo para producir una rápida liberación inicial del mismo.

La presencia de agente activo en la pared exterior, permite una disponibilidad inmediata del agente al medio ambiente de uso. Este suministro inicial hace que el agente esté inmediatamente disponible, supliendo el tiempo de iniciación antes de que comience a funcionar el dispositivo osmótico. Sin embargo, difícilmente sería posible impedir la superposición de ambos suministros, el del agente dispuesto en el exterior de la pared y el del alojado en el depósito interior. Esta circunstancia se presentará como crítica cuando ambos agente tienen incompatibilidad química entre sí, siendo por lo tanto necesario impedir su mutuo contacto.

Otro inconveniente adicional se presenta cuando el agente activo dispuesto en el depósito interior es diferente del dispuesto en la pared exterior y/o particularmente se requiere la liberación de ambos en ámbitos diferentes, es decir medios fluidos diferentes.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proveer un



comprimido multicapa que permite proveer la liberación en un medio fluido de una sustancia activa presente en un recubrimiento exterior y la liberación diferida controlada osmóticamente de una sustancia activa comprimida en el núcleo, en el mismo o en diferente medio fluido.

En consecuencia, es un objeto de la presente invención proveer un comprimido dispensador para el suministro controlado de agentes activos a un medio fluido que comprende un núcleo central comprimido conteniendo una primera sustancia activa, una pared semipermeable envolvente de dicho núcleo, siendo dicha pared permeable a un fluido perteneciente al ambiente de aplicación e impermeable a la sustancia activa del núcleo, estando provista dicha pared semipermeable de al menos un pasaje que la atraviesa; una capa de material polimérico cubriendo la pared semipermeable y obturando completamente dicho al menos un pasaje; un recubrimiento exterior que contiene una segunda sustancia activa igual o diferente a la primera, de liberación inmediata

Otro objeto de la invención es proveer un comprimido dispensador para el suministro de agentes farmacológicamente activos.

Un objeto adicional de la invención es el de proveer un comprimido dispensador para el suministro de un único agente farmacológicamente activo liberable en períodos diferidos de tiempo.

Un objeto adicional de la invención es el de proveer un comprimido dispensador para el suministro de dos agentes farmacológicamente activos diferentes liberables en períodos diferidos de tiempo.

Un objeto preferido de la invención es el de proveer un comprimido dispensador para el suministro de dos agentes farmacológicamente activos



diferentes, a un primer y a un segundo medios fluidos diferentes.

Un objeto aún más preferido de la invención es el de proveer un comprimido dispensador para el suministro de dos agentes farmacológicamente activos diferentes, a un primer y a un segundo medios fluidos de constitución diferente, siendo el primer medio fluido, el fluido estomacal y siendo el segundo medio fluido, el fluido intestinal.

Estos y otros objetos, características y ventajas de la presente invención se evidenciarán a partir de la siguiente descripción detallada, la cual conjuntamente con los dibujos deberá ser considerada como ilustrativa y no limitativa de la misma.

La figura 1 es una vista en perspectiva de un comprimido dispensador de la invención;

La figura 2 es una vista en corte transversal del comprimido de la figura 1;

La figura 3 es la vista en corte transversal de la figura 2 con una descripción en detalle de la estructura de multicapa de la pared del comprimido de la invención. El corte se realiza en coincidencia con el pasaje indicado con la referencia 7.

En la figura 1 se muestra un comprimido que comprende un cuerpo indicado con el número 1 el cual se presenta configurado como una píldora pudiendo sin embargo adquirir formas y tamaños diversos adaptados al medio al cual se desee incorporar. Preferiblemente su forma y tamaño será en el presente caso aquella adecuada para su incorporación o uso en animales o el hombre.

En la figura 2, se observa la estructura interna del comprimido de la figura 1, mediante un corte en sección horizontal del cuerpo **1**. Dicha estructura interna comprende una pared **2** que rodea un núcleo **3**. Dicho núcleo **3** contiene un agente activo soluble o parcialmente soluble o poco soluble en el fluido externo.

En la figura 3 se muestra una vista en corte transversal por la línea A-A' donde se observa en detalle la pared **2** conformada como una estructura de multicapa. Una capa de recubrimiento externa **4**, que contiene un agente activo en condición de liberación inmediata. Una capa polimérica **5** de material inerte y no tóxico para el medio receptor o huésped, selectivamente soluble. Una pared semipermeable **6**, de material inerte y no tóxico para el receptor o huésped, que mantiene su integridad física y química durante todo el proceso dispensador. Dicha pared semipermeable **6**, cuenta con una perforación o pasaje **7**, el cual se encuentra obturado completamente por la capa polimérica **5**, que configura un "tapón" **8** que impide la comunicación entre el núcleo **3** y el exterior.

En funcionamiento, el comprimido **1** de las figuras 1 a 3, al entrar en contacto con un fluido, tal como por ejemplo un fluido biológico, más específicamente un fluido digestivo de un animal de sangre caliente, el agente activo de la capa de recubrimiento **4** se libera en forma inmediata, pudiendo ser su tiempo total de liberación un tiempo breve o prolongado. En una instancia posterior, la capa polimérica **5** se disuelve en el fluido externo, liberando asimismo por disolución del "tapón" **8** la obstrucción del pasaje **7**.

Preferiblemente dicha capa polimérica **5** es insoluble en un primer fluido, por ejemplo medio ácido estomacal y siendo soluble en un segundo fluido





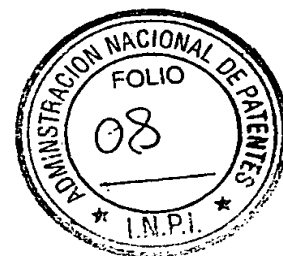
por ejemplo medio intestinal. La disolución de la capa polimérica 5 y del tapón 8, permite el funcionamiento del proceso osmótico, mediante el cual el fluido externo ingresa por permeabilidad al núcleo 3 del comprimido a través de la pared semipermeable 6. El agente activo se disuelve en el fluido que ingresa creando un gradiente de actividad a través de la pared semipermeable, provocando la difusión continua de disolvente exterior hacia el núcleo 3, en una tendencia hacia el equilibrio osmótico. La solución resultante es entonces bombeada desde el interior hacia el exterior a través del pasaje 7, ahora despejado por disolución selectiva del “tapón”. El suministro de agente activo en esta etapa tiene un régimen continuo y controlado que depende entre otras variables de la permeabilidad de la pared y del gradiente de presión.

De particular interés en un comprimido de la presente invención, los agentes activos presentes en el recubrimiento exterior y en el núcleo son dos agentes farmacológicamente activos diferentes tales como pseudoefedrina y astemizol, pseudoefedrina y cetirizina, pseudoefedrina y loratadina.

Opcionalmente, el núcleo 3 que contiene un agente activo parcialmente soluble o insoluble en el fluido del ambiente externo, deberá incluir además un agente que en dicho fluido externo constituya una composición osmóticamente efectiva. En tal caso, el agente activo será arrastrado en suspensión.

El comprimido de la invención puede tener una amplia variedad de formas, tamaños y configuraciones adaptadas a diferentes tipos de agentes a suministrar en diferentes ambientes.

El comprimido de la invención puede adoptar la forma de píldoras,



cápsulas, esferas, tabletas, barras, láminas, etc.

Los agentes activos incluyen sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que producen un efecto o efectos sistémicos o localizados en animales y humanos. Los agentes activos comprenden además a pesticidas, herbicidas, insecticidas, antioxidantes, promotores del crecimiento de las plantas, agentes de esterilización, catalizadores, reactivos químicos, alimentos, nutrientes, cosméticos, vitaminas, inhibidores de esterilidad, promotores de fertilidad, atenuadores de microorganismos, etc.

El agente activo puede hallarse en varias formas, tal como en forma de moléculas base, complejos, sales, hidratos, quelatos, asociados iónicos, derivados, tales como ésteres, éteres y amidas, etc.

Los diferentes ambientes apropiados para el uso del comprimido dispensador de la invención incluyen ambientes biológicos, tales como bucal, ocular, nasal, vaginal, glándulas, tracto gastrointestinal, recto, cervical, intrauterino, arterial, venoso, oído, etc.. Asimismo, puede ser utilizado en acuarios, depósitos industriales, instalaciones de laboratorios, hospitales, reacciones químicas, y otros.

Cuando el agente activo que se desea administrar es de solubilidad limitada en el fluido exterior, se agregan a la composición del núcleo solutos osmóticamente efectivos capaces de solubilizarse total o parcialmente en el fluido que difundirá a través de la pared semipermeable. Estos solutos incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos, tales como cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de calcio, lactato



de calcio, d-mannitol, urea, inositol, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, alfa-d-lactosa monohidrato, glucosa y mezclas de los mismos.

Estos solutos pueden asimismo ser incorporados al núcleo de agentes activos solubles para regular su régimen de descarga. Cuando el agente es de solubilidad limitada, se descargará en forma de suspensión en el fluido que descarga a través del pasaje 7.

La pared semipermeable 6 está formada por un material que es permeable al pasaje de un fluido externo tal como agua, y que es sustancialmente impermeable al pasaje de agentes activos, de aditivos osmóticamente efectivos y similares. Los materiales típicos son ésteres de celulosa, éteres de celulosa y ésteres-éteres de celulosa. Preferiblemente se utiliza un miembro seleccionado del grupo que comprende acilatos de celulosa tales como, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, y mezclas de los mismos. Los polímeros son conocidos en la técnica, incluyéndose aquí la patente argentina No. 199.301 como referencia.

El pasaje que comunica el núcleo del comprimido dispensador con el exterior puede formarse por perforación mecánica, por perforación con láser u otro medio similar. Al respecto se incluye aquí como referencia la patente AR 199.301. Los dispensadores de acuerdo con la presente invención se producen con al menos un pasaje, pudiendo ser los mismos en número de dos o más.

El material polimérico que recubre la pared semipermeable y particularmente obtura completamente el o los pasajes, está constituido por un material sintético o natural que por disolución selectiva permitirá el desbloqueo del pasaje y de la pared permitiendo que se inicie el proceso de suministro



osmótico. Esta capa polimérica de disolución lenta o rápida puede preferiblemente ser impermeable a un primer fluido exterior, siendo soluble en un segundo fluido exterior. Esta propiedad permitirá alcanzar una liberación controlada y selectiva del compuesto activo del núcleo.

Un material polimérico preferido comprende materiales entéricos que resisten la acción del fluido estomacal evitando la permeación del mismo a través de la pared semipermeable, en tanto se solubilizan en el tracto intestinal, permitiendo la iniciación del proceso de suministro del compuesto del núcleo por bombeo osmótico. Un material que se adapta a este tipo de requerimientos está constituido por un co-polímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo, tal como por ejemplo el provisto por BASF con la marca Kollidon VA64, en mezcla con estearato de magnesio u otros excipientes de similares características.

El recubrimiento exterior contiene un agente activo que puede o no ser el mismo del núcleo. Dicho agente activo que se encuentra disponible para su liberación inmediata puede ser aplicada a la superficie del comprimido mediante técnicas habituales en la fabricación de comprimidos, tales como humectación sobre su superficie con sólidos en solución o suspensión, por medio de soplete que los distribuye uniformemente, o bien, por compresión nucleada o métodos adecuados conocidos en el arte.

El comprimido dispensador de la invención puede ser preparado mediante técnicas conocidas. Por ejemplo, de acuerdo con una realización, el agente activo y excipientes que conformarán el núcleo se mezclan en forma sólida, semisólida o de gel, se humecta y tamiza a una malla determinada para obtener un granulado. Los gránulos son secados en estufa de secado y

comprimidos, mediante por ejemplo, punzonado. Los núcleos se recubren con una solución de los materiales adecuados y descritos anteriormente para formar la pared semipermeable. A continuación se perforan los comprimidos, mediante por ejemplo un equipo con rayo laser. Los comprimidos perforados se recubren mediante una suspensión polimérica como la anteriormente descrita que obtura la perforación o pasaje. Finalmente los comprimidos se recubren con una suspensión que contiene un segundo agente activo idéntico o diferente del dispuesto en el núcleo. Opcionalmente, los comprimidos pueden revestirse con una suspensión de acabado como es usual en el arte con materiales proveedores de brillo, color, etc.

Se proveen los siguientes ejemplos a efectos de alcanzar un mejor entendimiento, no debiendo ser considerados como limitativos del alcance de la invención sino como meramente ilustrativos.

#### Ejemplo 1

Se mezclan en un bol de mezclado 2,0 Kg de Teofilina monoetanolamina; manitol, 0,173 kg; Kollidon 90, 0,075 Kg; Povidona, 0,150 Kg y anhídrido silícico, 0,005 Kg.

Se pasa la mezcla a través de un tamiz de malla 40 U.S.P.. Luego se agrega a la mezcla una solución de: Kollidon 90, 0,025 Kg, polietilenglicol 1500, 0,100 Kg y agua desmineralizada, 0,180 lts; agitando hasta consistencia adecuada. A continuación, la mezcla húmeda se pasa por tamiz de malla 10. Los gránulos se distribuyen en bandejas y se secan en estufa de secado a  $45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , durante 12 horas. El granulado seco se pasa a través de un tamiz de malla



N° 20. El granulado se coloca en un mezclador de polvos o en doble bolsa de polietileno al que se le agrega una mezcla de anhídrido silícico, 0,0075 Kg y estearato de magnesio, 0,015 Kg, previamente tamizada por tamiz N° 50.

Esta mezcla se comprime con un juego de punzones de 11 mm de diámetro.

Los núcleos se recubren con una suspensión compuesta de Kollidon VA64, 22% y talco 88% en alcohol isopropílico. A continuación estos comprimidos se recubren con una solución que contiene acetato de celulosa, 95% y polietilenglicol 400, 5% en cloruro de metileno, 80% y metanol 20%.

Todas las aplicaciones de suspensiones o soluciones se hacen mediante un equipo de pulverización adecuado.

A continuación, los comprimidos se someten a la perforación de los recubrimientos, mediante un equipo provisto con rayo laser.

Los comprimidos perforados se recubren mediante una suspensión que permite la obturación de la perforación y compuesta por: Kollidon VA64, (copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo), 19,56%; dióxido de titanio, 16,59%; talco 62,2%, Punzó 4R Laca Aluminica, 1,66% en alcohol isopropílico.

Luego los comprimidos se recubren con una suspensión que contiene Teofilina anhidra, 73,60%; anhídrido silícico 3,70%; Kollidon CL-M, 7,40%; polietilenglicol 6000, 2,04%; hidroxipropilmetilcelulosa 10,46%; polietilenglicol 400, 1,40% y Tween 20, 1,40% ,en una solución de cloruro de metileno, 75% y alcohol 96°, 25%.

Finalmente los comprimidos se recubren con una suspensión compuesta por: hidroxipropilmetilcelulosa, 60,11%, polietilenglicol 6000, 17,30%

y dióxido de titanio 22,59% en una solución de cloruro de metileno, 50% y alcohol 96°, 50%

A continuación de finalizado cada recubrimiento, los comprimidos se colocan en estufa con circulación de aire forzado, durante 12 horas.

### Ejemplo 2

En un mezclador de laboratorio se mezcla D-pseudoefedrina clorhidrato 2,400 g; cloruro de sodio 810,0 g.; celulosa microcristalina 360,0 g y polivinilpirrolidona 500,0 g. A continuación, se tamiza la mezcla, por tamiz N° 40. Esta mezcla se amasa con el agregado de una solución al 10,7% de polietilenglicol 400 en alcohol 96°. El producto húmedo se tamiza a través de una malla N° 8 y se seca en estufa con circulación de aire a 45°C, durante 12 horas. Al granulado seco, se le adiciona una mezcla de anhídrido silícico, 25,0 g y estearato de magnesio, 75,0 g, previamente tamizados por malla 50.

La mezcla obtenida se comprime en una compresora con punzones de 10 mm de diámetro.

Los núcleos obtenidos, se recubren con una solución de acetato de celulosa 95% y polietilenglicol 400, 5%, en mezcla de cloruro de metileno (80%) y metanol (20%).

Se perfora el recubrimiento del núcleo mediante un equipo provisto con rayo laser.

Los núcleos perforados se recubren mediante una suspensión que obtura la perforación, la cual está compuesta por Kollidon VA64 (copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo), 19,56%; dióxido de titanio, 16,59%; talco



62,2%; Punzó 4R laca aluminica , 1,65%, en alcohol isopropílico al 25%.

Los núcleos así recubiertos con la perforación obturada se someten a un proceso de recubrimiento por compresión con un granulado que se elabora de la siguiente forma:

En un mezclador-amasador de laboratorio, se mezclan 80,0 g de Loratadina; lactosa monohidrato, 1516,0 g; celulosa microcristalina, 1600,0 g; almidón de maíz 400,0 g. Esta mezcla húmeda se tamiza por malla N° 40 y luego se amasa con una solución que contiene: Povidona, 41,18%, polietilenglicol 4000, 47,06%, polietilenglicol 400, 11,16% en agua desmineralizada. La mezcla húmeda se tamiza por malla N° 10, y se seca en estufa a 45°C durante 12 horas. El granulado seco, se tamiza por malla N° 20. Este granulado se mezcla con una mezcla hecha previamente con anhídrido silícico, 16,0 g y estearato de magnesio, 48,0 g y tamizada por malla N° 50.

El granulado resultante se aplica sobre los núcleos recubiertos como se dijo anteriormente, mediante compresión.

Los comprimidos elaborados tienen un diámetro de 14 mm y contienen en su interior un núcleo osmótico de 10 mm de diámetro.

Finalmente se les aplica a los comprimidos un recubrimiento de acabado compuesto por una suspensión de hidroxilpropilmetilcelulosa, 60,27%; polietilenglicol, 17,18%; dióxido de titanio, 22,55%; en un solvente mezcla de cloruro de metileno (50%) y alcohol 96° (50%).

### Ejemplo 3

En un mezclador-amasador de laboratorio se mezclan 2900,0 g de





Ranitidina CIH, celulosa microcristalina, 811,0 g, anhídrido silícico 4,0 g. Se tamiza la mezcla por tamiz de acero inoxidable N° 40. Se amasa esta mezcla con una solución de povidona al 30% en alcohol. Se tamiza la masa húmeda por malla N° 8 y se seca en estufa a 40°C durante 12 horas. Se tamiza el granulado seco por tamiz N° 20. Este granulado se mezcla con una mezcla de anhídrido silícico, 10,0 g y estearato de magnesio, 90,0 g previamente tamizados por malla N° 50.

El producto de esta mezcla se comprime en una compresora con punzones de 10 mm de diámetro.

El núcleo se recubre con una solución de acetato de celulosa 95% y polietilenglicol 400 5%, en una mezcla de cloruro de metileno 80% y metanol 20%. Los núcleos recubiertos se colocan en estufa a 45°C durante 12 horas y luego se someten a la perforación de su recubrimiento, mediante un equipo provisto de rayo laser.

Los núcleos perforados se recubren mediante una suspensión que obtura la perforación, la cual está compuesta por Kollidon VA64 (copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo), 19,56%; dióxido de titanio, 16,59%; talco 62,2%; Punzó 4R laca aluminica , 1,65%, en alcohol isopropílico al 25%.

Los núcleos así recubiertos con la perforación obturada se someten a un proceso de recubrimiento por compresión con un granulado que se elabora de la siguiente forma:

En un mezclador de laboratorio, se mezclan 557,2 g de Ranitidina CIH y 1993,3 g de celulosa microcristalina. Se tamiza esta mezcla por malla N° 40. Se amasa esta mezcla con una solución de polimetacrilato de amonio al 12,



5 % en alcohol isopropílico. La mezcla húmeda se pasa por tamiz N° 8. Se seca en estufa a 40°C durante 12 horas. Se tamizan los gránulos secos por tamiz N° 20.

Independientemente de la preparación anterior, en un mezclador de laboratorio se mezclan 207,7 g de Cisapride monohidrato, 300,0 g de Povidona y 1373,3 g de celulosa microcristalina. Esta mezcla se tamiza por malla inoxidable N° 40, se amasa con una solución de polietilenglicol 6000, al 34,73% y polietilenglicol 400 al 6,95% en agua desmineralizada. La masa húmeda se pasa por tamiz N° 8. Se seca en estufa a 40°C durante 12 horas. Una vez seca, se tamiza por malla N° 20.

En mezclador de polvos de laboratorio se mezclan ambos granulados con una mezcla de carboximetilcelulosa sódica, 105,4 g, anhídrido silícico, 33,7 g y estearato de magnesio, 75,3 g.

La mezcla granulada resultante se aplica sobre los núcleos recubiertos, como se dijo anteriormente, mediante compresión.

Los comprimidos elaborados son de 14 mm de diámetro e incluyen en su interior el núcleo recubierto, perforado y obturado.

Finalmente se les aplica a los comprimidos un recubrimiento de acabado compuesto por una suspensión de hidroxilpropilmetilcelulosa, 60,27%; polietilenglicol, 17,18%; dióxido de titanio, 22,55%; en un solvente mezcla de cloruro de metileno (50%) y alcohol 96° (50%).



## REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1.- Un comprimido dispensador para el suministro controlado de agentes activos a un medio fluido caracterizado porque comprende un núcleo central comprimido conteniendo un primer agente activo, una pared semipermeable envolvente de dicho núcleo, siendo dicha pared permeable a un fluido correspondiente al ambiente de aplicación e impermeable al agente activo del núcleo, estando provista dicha pared semipermeable de al menos un pasaje que la atraviesa; una capa de material polimérico cubriendo la pared semipermeable y obturando completamente el pasaje; un recubrimiento exterior que contiene un segundo agente activo igual o diferente al primero, de liberación inmediata.

2.- El comprimido dispensador de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque el agente activo contenido en el núcleo es un compuesto de acción farmacológica para uso en animales o el hombre.

3.- El comprimido dispensador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente activo contenido en el recubrimiento exterior es un compuesto de acción farmacológica para uso en animales o el hombre.

4.- El comprimido dispensador de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los agentes activos del núcleo y del recubrimiento exterior son el mismo compuesto.



5.-El comprimido dispensador de acuerdo con la reivindicación 4, carcterizado porque el agente activo del núcleo y del recubrimiento es teofilina.

6.- El comprimido dispensador de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los agentes activos del núcleo y del recubrimiento exterior son compuestos distintos.

7.- El comprimido dispensador de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque los agentes activos son pseudoefedrina y astemizol.

8.- El comprimido dispensador de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque los agentes activos son pseudoefedrina y cetirizina.

9.- El comprimido dispensador de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque los agentes activos son pseudoefedrina y loratadina.

10.- El comprimido dispensador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el material de la capa polimérica que obstruye el al menos un pasaje es un copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo.

11.- El comprimido dispensador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la pared semipermeable está formada por un material seleccionado entre acilatos de celulosa.

12.- El comprimido dispensador de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque la pared semipermeable está formada por acetato de celulosa.

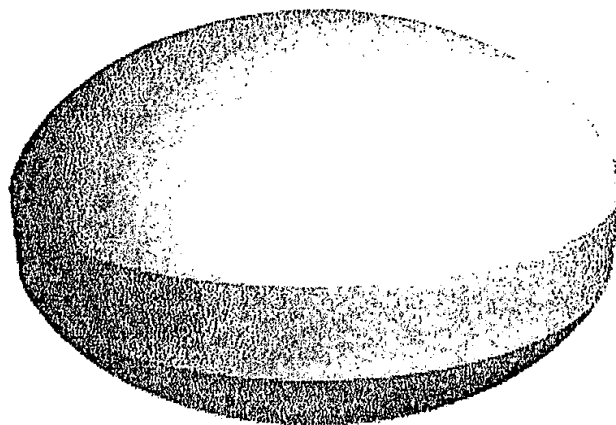
  
JORGE E. MAYORGA



## REIVINDICACIONES

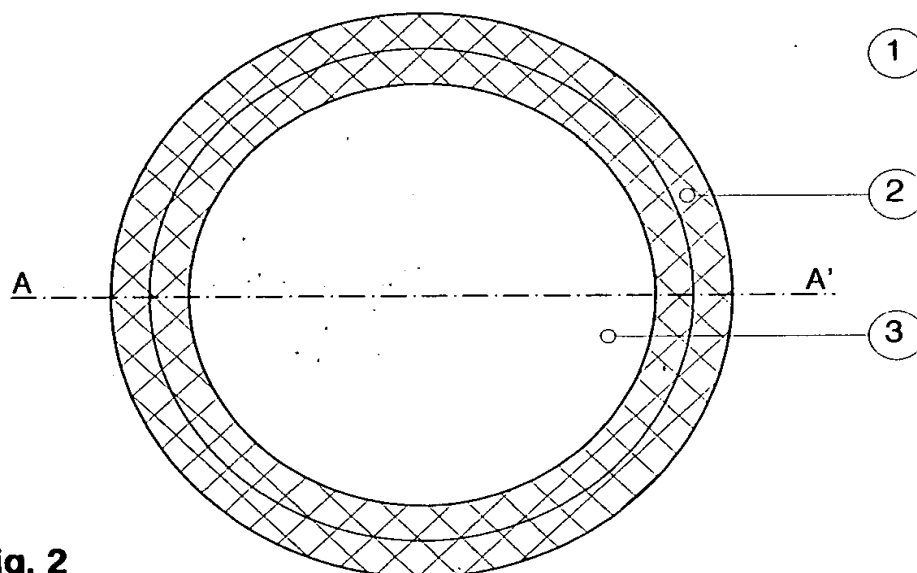
Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1.- Un comprimido dispensador para el suministro controlado de agentes activos a un medio fluido caracterizado porque comprende un núcleo central comprimido conteniendo un primer agente activo, una pared semipermeable envolvente de dicho núcleo, siendo dicha pared permeable a un fluido correspondiente al ambiente de aplicación e impermeable al agente activo del núcleo, estando provista dicha pared semipermeable de al menos un pasaje que la atraviesa; una capa de material polimérico cubriendo la pared semipermeable y obturando completamente el pasaje; un recubrimiento exterior que contiene un segundo agente activo igual o diferente al primero, de liberación inmediata.



1

Fig. 1

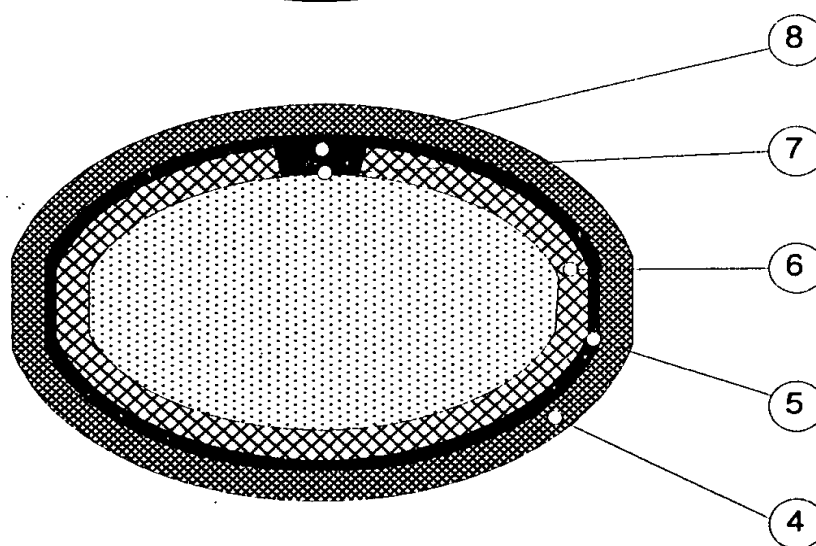


1

2

3

Fig. 2



8

7

6

5

4

Fig. 3

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re reissue patent application of  
FAOUR ET AL.

Group Art Unit: N/A

Filed:

Examiner: N/A

Serial No:

Based upon:

U.S. Patent No. 6,004,582

Issued: December 21, 1999

For: Multi-layered Osmotic Device

Assistant Commissioner  
for Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

STATEMENT OF ACCURACY OF TRANSLATION  
(37 C.F.R. §1.52(d), 1.69)

I, the below named translator, hereby state:

My name and post office address are as stated below;

That I am knowledgeable in the English language and in the language of the document identified below; and

I believe the attached English translation to be a true and complete translation of this document.

The document for which the attached English translation is being submitted is Argentine Application Serial No. P970102351 filed in Argentina on March 30, 1997, which serves as the priority application for U.S. Patent Application Serial No. 09/086,871 filed May 29, 1998, which is now U.S. Patent No. 6,004,582, issued December 21, 1999.

Respectfully submitted,

Date:

AUGUST 24<sup>TH</sup> 2001

Signature:



Translator: CERTIFIED ENGLISH-SPANISH TRANSL.

Post Office Address: FRAY JUSTO  
SARMIENTO 2721 (1086) OLIVOS  
PCIA BS. AS. ARGENTINA

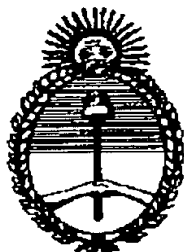
(SEAL)

EDITH M. GRANDICELLI de TALAMO  
TRADUCTORA PUBLICA IDIOMA INGLES  
INSC. N° 2382 FOLIO 230 TOMO IX CAP. FED.



OFFICIAL COPY  
PARIS CONVENTION- LISBON 1958

**ARGENTINE**



**REPUBLIC**

**Ministry of Economy and Public Services and Works  
National Institute of the Industrial Property**

**CERTIFICATE OF DEPOSIT**

**Record No. P 97 01 02351**

The Commissioner of the National Administration of Patents hereby certifies that as of MAY 30<sup>TH</sup> 1997, an Application for a Patent of Invention under title A CONTROLLED RELEASE TABLET FOR DELIVERING ACTIVE AGENTS in the name of JORGE EZEQUIEL MAYORGA, domiciled in Buenos Aires, Argentine Republic, was filed, certifying that notice has been taken concerning the assignment of said patent of invention to LABORATORIOS PHOENIX S.A. filed on 12/14/1999, the description of which, as well as appended drawings are a true copy of the documents filed in the National Institute of the Industrial Property.

It is further certified that the attached document in TWENTY pages represents a true copy of the entries recorded at the National Administration of Patents of the Argentina Republic of the documents corresponding to the above-referred Patent of Invention.

AT THE REQUEST OF THE APPLICANT AND IN PURSUANCE OF THE PROVISIONS OF THE CONVENTION OF PARIS (LISBON 1958) APPROVED BY 17,011 ACT, I HEREBY ISSUE THIS DEPOSIT CERTIFICATE IN THE CITY OF BUENOS AIRES, ARGENTINE REPUBLIC, on this TWENTY-SECOND day of the month of AUGUST of the year 2001.

Eduardo R. Arias, Esq.  
ASSISTANT COMMISSIONER  
National Administration of Patents



**SPECIFICATIONS**  
**OF THE**  
**PATENT OF INVENTION**

UNDER TITLE

**A CONTROLLED RELEASE TABLET FOR DELIVERING ACTIVE AGENTS**

APPLICANT

**JORGE EZEQUIEL MAYORGA**

ADDRESS

**SUIPACHA 961 PB OF. 5 - BUENOS AIRES**  
**ARGENTINA**

**TERM: 20 YEARS**

The present invention refers to a controlled release tablet for delivering active agents to a fluid environment. More particularly, the tablet of the instant invention allows the immediate delivery of an active agent followed by the delayed, controlled and sustained release of an active agent.

Supplying useful active agents such as medicaments, nutrients, food, pesticides, herbicides, germicides, algicides, chemical reagents, food, etc. into a certain environment, sometimes requires a controlled and sustained delivery thereof over long periods of time. This advantage led to seek devices capable of providing a controlled release of the agent involved. Coated tablets or capsules that erode or solve slowly in the environment, thereby gradually releasing the agent enrobed therein, represent the earliest background in this field. These and other types of controlled release devices are described in the U.S. Patent No. 3,845,770. Said patent and its equivalent Argentine Patent No. 199,301 further describe an osmotic device having a wall surrounding a reservoir in which the active agent is contained. Said wall has a small hole or passage communicating the compartment containing the active agent with the outside of the dispensing device. The device's wall is formed of a semi-permeable material, which is permeable to an external fluid and impermeable to the active agent.

These so-called osmotic systems are disclosed as being very effective for delivering a soluble active agent through the semipermeable wall and into an external fluid environment, the inwards flow rate depending, among other variables, on the wall's permeability and the osmotic pressure gradient passing through the wall. The internal pressure increase resulting from the continuous incoming fluid promotes the sustained release of the fluid-active agent solution through a narrow passageway formed along the wall.

The device in the Argentine Patent No. 234,493 proposes an improvement to a device such as that above described, by including an active agent in the outside wall in order to obtain the rapid initial release thereof.

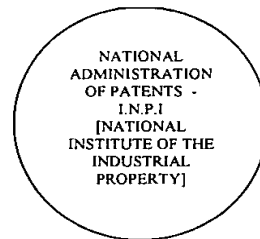
The presence of the active agent on the outside wall makes the agent readily available for the environment being used. This initial supply grants immediate availability of the agent, thus eliminating the initiation time before the osmotic device starts operating. However, it would be highly unlikely to prevent the delivery of both agents, i.e., delivery of the agent on the outside the wall and delivery of the agent in the inner reservoir, from taking place at the same time. This condition will be critical when both agents are chemically incompatible, and therefore it will be necessary to prevent them from contacting each other.

An additional drawback arises when the active agent in the inner reservoir is different from that found on the outside wall and/ or, particularly, when it is necessary to release both of them into different environments, i.e., different fluid environments.

Therefore, it is an object of the present invention to provide a multi-layer tablet that provides for the release of an active substance on an outer coating into a fluid environment, and the osmotically-controlled and delayed release of an active substance compressed in the core, either into the same or other fluid environment.

Accordingly, it is an object of the present invention to provide a controlled release tablet for delivering active agents into a fluid environment, comprising: a compressed central core containing a first active substance; a semipermeable wall enrobing said core, said wall being permeable to the passage of a fluid from the application environment and impermeable to the passage of the active substance in the core, said wall being provided with at least one passage going through it; a layer of polymeric material coating the semipermeable wall and completely blocking said at least one passage; an outer coating containing a second active substance, the latter being immediately released and either identical to or different from the first substance.

A further object of the invention is to provide a



dispensing tablet for delivering pharmacologically active agents.

A still further object of the invention is to provide a dispensing tablet to deliver a single pharmacologically active agent, which can be released in deferred periods of time.

A still further object of the invention is to provide a dispensing tablet for dispensing two pharmacologically active agents, which can be released in deferred periods of time.

A preferred object of the invention is to provide a dispensing tablet for delivering two different pharmacologically active agents into a first and into a second fluid environment, different from each other.

A further and more preferred object of the invention is to provide a dispensing tablet for delivering two different pharmacologically active agents into a first and a second fluid environments having different constitutions, the first fluid environment being the stomachical fluid and the second fluid environment being the intestinal fluid.

These and other objects, characteristics and advantages of the present invention will be apparent from the following detailed description, which together with the drawings, is intended only for illustrative purposes and shall not be construed as a limitation thereof.

Fig. 1 is a perspective view of a dispensing tablet of

the invention;

Fig. 2 is a cross-sectional view of the tablet shown in Fig. 1;

Fig. 3 is a cross-sectional view of the tablet shown in Fig. 2, describing in detail the multi-layer structure of the tablet's wall of this invention. The section is matches the passage indicated with reference number 7.

Fig. 1 shows a tablet comprising a body indicated as 1, which is represented as a pill, although it can take different shapes and sizes according to the environment into which this is to be incorporated. Preferably, in this case, its shape and size will be suitable for the incorporation or use thereof in animals or human beings.

Fig. 2 shows the internal structure of the tablet shown in Fig. 1, by means of a horizontal cut of the body 1. Said internal structure comprises a wall 2 enrobing a core 3. Said core 3 contains an active agent that is completely, partially, or barely soluble in the external fluid.

Fig. 3 shows a cross section along line A-A' in which wall 2 is seen in detail, said wall being formed as a multi-layer structure, namely: An external coating layer 4, containing an active agent ready to be immediately released; a polymeric layer 5 made of an inert, non-toxic material for the receiving environment or host, which is selectively soluble; a semipermeable wall 6, made of an

inert, non-toxic material for the receiving environment or host, that maintains both its physical and chemical integrity for the entire dispensing process. Said semipermeable wall **6**, is provided with a hole or passage **7**, which is completely blocked by the polymeric layer **5**, thus forming a "plug" **8** that prevents communication between the core **3** and the outside.

In operation, the tablet **1** shown in Figs. 1 to 3, upon contacting the fluid, such as a biological fluid, and more specifically a warm-blooded animal's digestive fluid, immediately releases the active agent from the coating layer **4**. The total releasing period of time may be short or long. Subsequently, the polymeric layer **5** is solved in the external fluid, and by dissolving the "plug" **8**, it also unblocks the passage **7**.

Preferably, said polymeric layer **5** is insoluble in a first fluid, e.g. stomach acid environments, and soluble in a second fluid, e.g. the intestinal environment. Upon dissolution of the polymeric layer **5** and of the "plug" **8**, the osmotic process takes place, by means of which the external fluid enters through the semipermeable wall **6** into the core **3** by permeability. The active agent is dissolved in the incoming fluid thus creating an activity gradient through the semipermeable wall, and causing continuous diffusion of the outer dissolvent into the core **3**, thus showing a trend to attain osmotic equilibrium. The

resulting solution is then pumped from the inside towards the outside through passage 7, now cleared by selective dissolution of the "plug". In this stage the active agent is released in a sustained and controlled regimen that depends, among other variables, on the wall's permeability and the pressure gradient.

In a tablet of the present invention it is particularly interesting that the active agents present in the outer coating and in the core are two different pharmacologically active agents, such as pseudoephedrine and astemizole, pseudoephedrine and cetirizine, pseudoephedrine and loratadine.

Optionally, the core 3 containing an active agent that is either partially soluble or insoluble in the external environment fluid should further include an agent such that in said external fluid constitutes an osmotically effective composition. In this case, the active agent will be dragged in suspension.

The tablet of the invention may take a wide range of shapes, sizes and configurations adapted to different types of agents to be delivered into different environments.

The tablet of the invention may be in the form of pills, capsules, spheres, tablets, bars, sheets, etc.

Active agents include either physiologically or pharmacologically active substances having either a systemic or a localized effect or effects both in animals



and human beings. Active agents further comprise pesticides, herbicides, insecticides, antioxidants, plant-growth promoters, sterilization agents, catalyzers, chemical reagents, food, nutrients, cosmetics, vitamins, sterility inhibitors, fertility promoters, microorganism attenuator, etc.

The active agent may be in different forms, such as base molecules, complexes, salts, hydrates, chelates, ionic associates, derivatives, such as esters, ethers, and amides, etc.

Different environments suitable for the use of the dispensing tablet of the instant invention include biological environments, such as buccal, ocular, nasal, and vaginal environments, glands, the gastrointestinal tract, rectum, cervical, intrauterine, arterial, venous, ear environments, etc. Besides, it can be used in aquariums, industrial warehouses, laboratory facilities, hospitals, chemical reactions, and the like.

When the active agent intended to be administered has a limited solubility in the external fluid, osmotically effective solutes, capable of fully or partially dissolving in the fluid to be disseminated through the semipermeable wall are included in the composition. Said solutes comprise organic and inorganic compounds, such as sodium chloride, lithium chloride, magnesium chloride, magnesium sulfate, lithium sulfate, potassium chloride, sodium sulfite,

calcium bicarbonate, sodium sulfate, calcium sulfate, calcium lactate, d-mannitol, urea, inositol, tartaric acid, raffinose, sacarose, alpha-d-lactose monohydrate, glucose and mixtures thereof.

These solutes may be also incorporated into the core of the soluble active agents in order to regulate their release profile. When said agent has a limited solubility, it will be released as a suspension in the fluid being released through passage 7.

The semipermeable wall 6 is formed of a material that is permeable to the passage of an external fluid, such as water, and which is substantially impermeable to the passage of the active agents, osmotically effective additives and the like. Typical materials are cellulose esters, cellulose ethers, and cellulose esters-ethers. Preferably a member selected from the group comprising cellulose acylates, such as, cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate, and mixtures there of is used. Polymers are known in the art, being the Argentina Patent No. 199,301 included herein by reference.

The passage communicating the dispensing tablet core with the outside may be formed by mechanic drilling, laser drilling or the like. In that respect the AR Patent No. 199,301 is included herein by reference. Dispensing devices according to the present invention are provided with at least one passage, although there may be two or more of

them.

The polymeric material that coats the semipermeable wall and in particular, that blocks the passage or passages completely, is formed of a synthetic or natural material which, by selective dissolution will allow unblocking of the passage and the wall, thus permitting the osmotic delivery process to begin. This slow- or fast-dissolving polymeric layer may be preferably impermeable to a first external fluid, being soluble in a second external fluid. This property will provide for a controlled and selective release of the active compound in the core.

A preferred polymeric material comprises enteric materials resistant to the action of the stomach fluid, thus avoiding permeation thereof through the semipermeable wall, while they are solubilized in the intestinal tract, thus allowing the process of delivering the core's compound by osmotic pumping to start. A material adjustable to this kind of requirements is a first polyvinyl-pyrrolidone and vinyl acetate, such as for instance, that available from BASF under the trademark Kollidon VA64, in an admixture with magnesium stearate and other excipients having similar characteristics.

The outer coating contains an active agent which may be the same as or different from that in the core. Said active agent readily available for immediate release may be applied to the tablet surface by ordinary techniques in

tablet manufacturing, such as wetting its surface with suspended solids or solids in solution, by means of a blower that distributes them uniformly, or by nucleated compression, or other suitable methods known in the art.

The dispensing tablet of the invention may be prepared by known techniques. For example, according to one embodiment, the active agent and excipients conforming the core are mixed into a solid, semisolid or gel, wetted and sieved to a specific mesh in order to obtain a granulate material. Granules are dried in a drying stove and compressed, by punching, for instance. Cores are coated with a solution comprising the adequate materials, as described above, so as to form a semipermeable wall. Then tablets are drilled, by using, for example, laser equipment. Drilled tablets are coated with a polymeric suspension as the one above described that blocks the discharging hole or passage. Finally tablets are coated with a suspension containing a second active agent, that may be identical to or different from the one in the core. Optionally and as usually seen in the art, tablets may be coated with a finishing suspension, such as brightening, coloring material, etc.

The following examples are given in order to provide a better understanding of this invention. Rather than limiting the scope thereof they should be construed as a mere illustration.

### EXAMPLE 1

Teophiline monoethanolamine, 2.0 Kg; mannitol, 0.173 kg; Kollidon 90, 0.075 Kg; Povidone, 0.150 Kg and silicic anhydride, 0.005 Kg. are mixed in a mixing bowl.

This mixture is sieved through a 40 U.S.P. mesh sieve. Then a solution containing Kollidon 90, 0.025 Kg; polyethylene-glycol 1500, 0.100 Kg; and demineralized water, 0.180 l is added to the mixture with stirring until a suitable consistence is attained. Subsequently, the wet mixture is sieved through a 10 mesh sieve. Granules are placed on trays and dried with a drying stove at  $45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  [ $113^{\circ}\text{F} \pm 35.6^{\circ}\text{F}$ ], for 12 hours. The dried granulate is sieved through a 20 mesh screen. The granulate is placed in a dust mixer or in a double polyethylene bag to which a mixture comprising silicic anhydride, 0.0075 Kg and magnesium stearate, 0.015 Kg, previously sieved with a 50 mesh screen had been added.

This mixture is compressed with a set of punches having a diameter of 11 mm.

Cores are coated with a suspension comprised of Kollidon VA64, 22%; and talc, 88% in isopropyl alcohol. Then these tablets are coated with a solution containing cellulose acetate, 95% and polyethylene-glycol 400, 5% in methylene chloride, 80% and methanol 20%.

All suspensions or solutions are applied by means of the use of adequate spraying equipment.

Then, tablets are subjected to drilling operations on their coatings, by means of laser equipment.

Drilled tablets are coated with a suspension allowing the blocking of said holes and comprised of: Kollidon VA64, (polyvinylpyrrolidone- vinyl acetate copolymer), 19.56%; titanium dioxide, 16.59%; talc 62.2%, Punzó 4R Aluminum Lacquer, 1.66% in isopropyl alcohol.

Then tablets are coated with a suspension containing anhydrous Teophiline, 73.60%; silicic anhydride 3.70%; Kollidon CL-M, 7.40%; polyethylene-glycol 6000, 2.04%; hydroxipropyl-methylcellulose 10.46%; polyethylene-glycol 400, 1.40%, and Tween 20, 1, 40% in a 75%-25% methylene chloride/ 96°alcohol solution.

Finally tablets are coated with a suspension comprising hydroxipropyl-methylcellulose, 60.11%; polyethylene-glycol 6000, 17.30%, and titanium dioxide 22.59% in a methylene chloride, 50% and 96° alcohol, 50% polyethylene-glycol.

After each coating is finished, tablets are placed in a forced-air stove for 12 hours.

## EXAMPLE 2

D-pseudoephedrine hydrochloride 2,400 g; sodium chloride 810.0 g.; microcrystalline cellulose 360.0 g and polyvinyl-pyrrolidone 500.0 g were mixed in a laboratory mixer. Then, the mixture is sieved through a NO 40 mesh

screen. This mixture is kneaded by adding a 10.7% solution of polyethylene-glycol 400 in 96° alcohol. The wet product is sieved through a No. 8 mesh screen and dried in an air-circulating stove at 45°C [113°F], for 12 hours. A mixture of silicic anhydride, 25.0 g and magnesium stearate, 75.0 g, previously sieved through a 50 mesh, is added to the thus obtained mixture.

The thus obtained mixture is compressed in a punch compressor having punches with a 10 mm diameter.

The cores produced are coated with a solution comprising cellulose acetate 95% and polyethylene-glycol 400, 5%, in a mixture of methylene chloride (80%) and methanol(20%).

The core coating is drilled by using laser equipment.

Perforated cores are coated with a suspension that blocks the holes, which is comprised of Kollidon VA64 (polyvinyl-pyrrolidone and vinyl acetate copolymer), 19.56%; titanium dioxide, 16.59%; talc 62.2%; Punzó 4R Aluminum Lacquer, 1.65% in 25% isopropyl alcohol.

The thus coated cores having their holes blocked are subjected to a compression coating process with a granulate that is prepared as follows:

80.0 g of Loratadine; lactose monohydrate, 1516.0 g; microcrystalline cellulose, 1600.0 g; corn starch 400.0 g are mixed in a laboratory mixer-kneader. This wet mixture is sieved through a No. 40 mesh screen and then kneaded

with a solution containing: Povidone, 41.18%, polyethylene-glycol 4000, 47.06%, polyethylene-glycol 400, 11.16% in demineralized water. The wet mixture is sieved through a No. 10 mesh screen and dried in a stove at 45°C [113°F] for 12 hours. The dried granulate is sieved through a No 20 mesh screen. This granulate is blended with a previously prepared mixture with silicic anhydride, 16.0 g and magnesium stearate, 48.0 g and sieved through a No. 50 mesh screen.

The resulting granulate is applied by compression on the coated cores as previously explained.

The manufactured tablets have a 14 mm diameter and contain a 10 mm-diameter osmotic core therein.

Finally tablets are coated with a finishing coating comprising an hydroxipropyl-methylcellulose suspension, 60.27%; polyethylene-glycol 17.18%; titanium dioxide 22.55% in a solvent comprising a 50%-50% mixture of methylene chloride and 96° alcohol.

### **EXAMPLE 3**

2900.0 g of Ranitidine ClH; microcrystalline cellulose 811.0 g; and silicic anhydride are mixed in a laboratory mixer-kneader. This mixture is sieved through a stainless steel No. 40 screen and kneaded with a 30% Povidone solution. The wet mixture is sieved through a No. 8 mesh screen and dried in a stove at 40°C [104°F] for 12 hours.



The dried granulate is sieved through a No 20 screen. This granulate is blended with a mixture of silicic anhydride, 10.0 g and magnesium stearate, 90.0 g, that had been previously sieved through a No. 50 mesh screen.

The product produced with this mixture is compressed in a punch compressor having 10 mm-diameter punches.

The core is coated with solution comprising cellulose acetate, 95% and polyethylene-glycol 400 5%, in a 80%-20% mixture of methylene chloride and methanol. Coated cores are placed in a stove at 45°C [113°F] for 12 hours and then subjected to drilling of their coating by means of a laser equipment.

Drilled cores are coated with a suspension blocking the hole, which is comprised of Kollidon VA64 (polyvinylpyrrolidone and vinyl acetate copolymer), 19.56%; titanium dioxide, 16.59%; talc 62.2%; Punzó 4R aluminum lacquer, 1.65%, in 25% isopropyl alcohol.

The thus coated cores having their holes blocked are subjected to a compression coating process with a granulate prepared as follows:

557.2 g of Ranitidine CIH, and microcrystalline cellulose, 1993.3 g are mixed in a laboratory mixer-kneader. This mixture is sieved through a No. 40 mesh screen and then kneaded with a solution containing 12.5% Ammonium polymethacrilate in isopropyl alcohol. The wet mixture is sieved through a No. 8 mesh screen and dried in

a stove at 40°C [105°F] for 12 hours. The dried granules are sieved through a No 20 screen.

Separately from the previous preparation, 207.7 g of Cisapride monohydrate; povidone 300.0 g; and microcrystalline cellulose, 1373.3 g are mixed in a laboratory mixer-kneader. This mixture is sieved through a stainless steel No. 40 mesh screen and then kneaded with a solution containing 34.73% polyethylene-glycol 6000 and 6.95% polyethylene-glycol 400 in demineralized water. The wet mixture is sieved through a No. 8 mesh and dried in a stove at 40°C [105°F] for 12 hours. After drying, said mixture is sieved through a No 20 sieve.

Both granulates are blended in a laboratory mixer with a mixture containing sodium carboxymethylcellulose, 105.4 g, silicic anhydride, 33.7 and magnesium stearate, 75.3 g.

The resulting granulate is applied by compression on the cores coated as previously explained.

The manufactured tablets are 14 mm in diameter and contain a 10 mm-diameter osmotic core therein.

Finally tablets are coated with a finishing coating comprising an hydroxipropyl-methylcellulose suspension, 60.27%; polyethyleneglycol, 17.18%; titanium dioxide 22.55% in a solvent comprising a mixture of methylene chloride, (50%) and 96° alcohol (50%).

### CLAIMS

Having thus specially described and determined the nature of the present invention and the way in which it should be practiced, we claim as follows:

1.- A controlled release tablet for delivering active agents into a fluid environment, characterized in that it comprises: a compressed central core containing a first active substance; a semipermeable wall enrobing said core, said wall being permeable to the passage a fluid from the corresponding application environment, and impermeable to the passage of the active substance in the core, said wall being provided with at least one passage going through it; a layer of polymeric material coating the semipermeable wall and completely blocking said at least one passage; an outer coating containing a second active substance, the latter being immediately released and either identical to or different from the first substance.

2.- The dispensing tablet according to claim 1 characterized in that the active agent contained in the core is a compound having a pharmacological action to be used in animals or in human beings.

3.- The dispensing tablet according to claim 1, characterized in that the active agent contained in the

outer coating is a compound having a pharmacological action to be used in animals or in human beings.

4.- The dispensing tablet according to claims 1 through 3, characterized in that the active agents in the core and the outer coating are the same compound.

5.- The dispensing tablet according to claim 4, characterized in that the active agent in the core and in the coating is teophiline.

6.- The dispensing tablet according to claims 1 to 3, characterized in that the active agents in the core and in the coating are different compounds.

7.- The dispensing tablet according to claim 6, characterized in that the active agents are pseudoephedrine and astemizole.

8.- The dispensing tablet according to claim 6, characterized in that the active agents are pseudoephedrine and cetirizine.

9.- The dispensing tablet according to claim 6, characterized in that the active agents are pseudoephedrine and loratadine.

10.- The dispensing tablet according to claim 1,  
characterized in that the material of the polymeric layer  
blocking the at least one passage is a polyvinyl-  
pyrrolidone- vinyl acetate copolymer.

11.- The dispensing tablet according to claim 1,  
characterized in that the semipermeable wall is formed of a  
material selected from cellulose acylates.

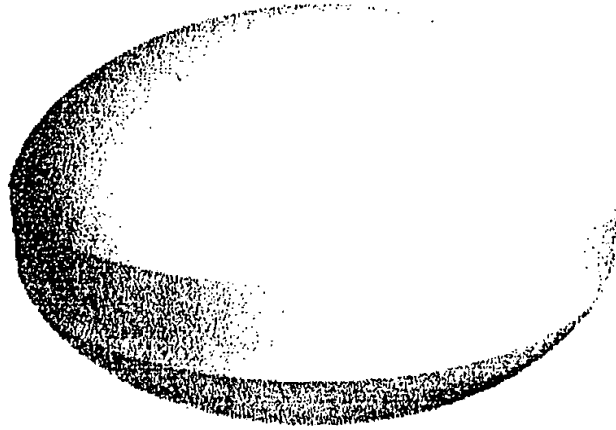
12.- The dispensing tablet according to claim 10,  
characterized in that the semipermeable wall is formed of  
cellulose acetate.

JORGE E. MAYORGA

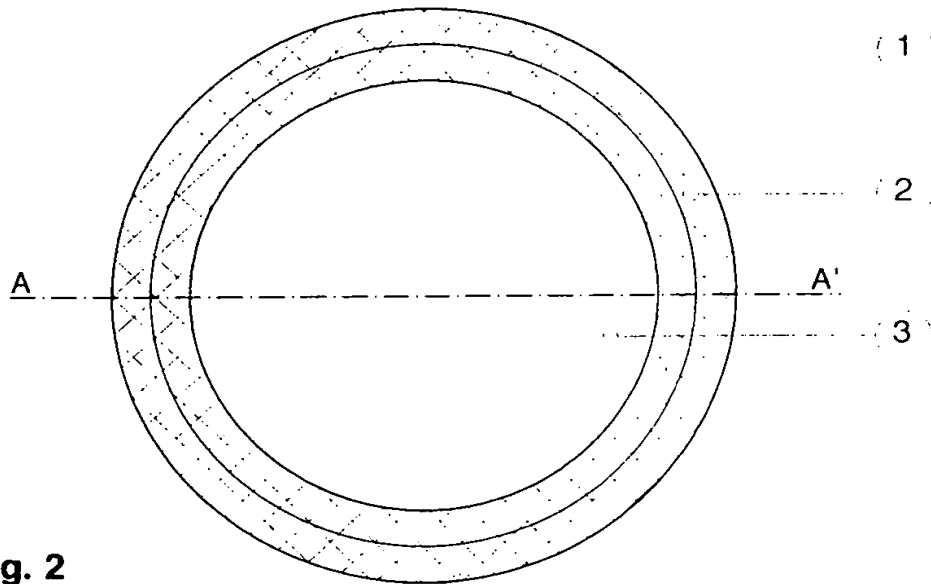
### CLAIMS

Having thus specially described and determined the nature of the present invention and the way in which it should be practiced, we claim as follows:

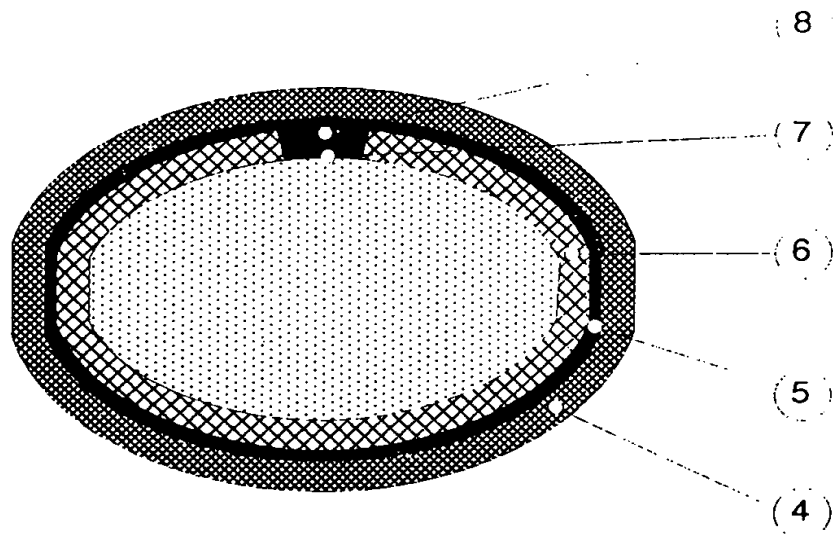
A controlled release tablet for delivering active agents into a fluid environment, characterized in that it comprises: a compressed central core containing a first active substance; a semipermeable wall enrobing said core, said wall being permeable to the passage a fluid from the corresponding application environment, and impermeable to the passage of the active substance in the core, said wall being provided with at least one passage going through it; a layer of polymeric material coating the semipermeable wall and completely blocking said at least one passage; an outer coating containing a second active substance, the latter being immediately released and either identical to or different from the first substance.



**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**